

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 317/46, 311/29, 317/22, A61K 31/19, 31/215		(11) Numéro de publication internationale: WO 98/15528
A1		(43) Date de publication internationale: 16 avril 1998 (16.04.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01767</p> <p>(22) Date de dépôt international: 6 octobre 1997 (06.10.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/12234 8 octobre 1996 (08.10.96) FR</p> <p>(71) Déposant: LABORATOIRES UPSA [FR/FR]; 304, avenue Docteur Jean Bru, F-47000 Agen (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: NICOLAI, Eric; 2, rue Marie Levasseur, F-92500 Reuil Malmaison (FR). TEULON, Jean-Marie; 13, avenue Guibert, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).</p> <p>(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: NOVEL DIARYLMETHYLENE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING AND THERAPEUTIC USES THEREOF

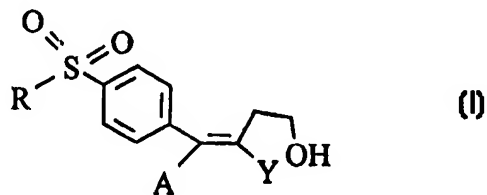
(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DIARYLMETHYLENES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract

The invention concerns derivatives of formula (I) and their therapeutic use in particular as medicines with anti-inflammatory and pain killing properties.

(57) Abrégé

La présente invention concerne les dérivés de formule (I) et leur utilisation en thérapeutique notamment comme médicaments à propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouveaux dérivés diarylméthylènes, leurs procédés de préparation et leurs utilisations en thérapeutique

La présente invention concerne en tant que produits nouveaux, les dérivés
5 diarylméthylènes de formule générale (I) ci-dessous et leurs sels d'addition, en particulier, les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Une des voies de biotransformation de l'acide arachidonique est la voie de la cyclooxygénase ; elle permet la transformation de l'acide arachidonique en PGG₂ puis en PGH₂. Des travaux récents sur le clonage et le séquençage de la
10 cyclooxygénase ont permis de mettre en évidence chez plusieurs espèces et chez l'homme en particulier, deux isoenzymes la cyclooxygénase-1 (COX-1) et la cyclooxygénase 2 (COX-2). La première est une enzyme constitutive, exprimée dans la plupart des tissus, alors que la seconde qui est exprimée dans quelques
15 tissus comme le cerveau, est inductible dans la plupart des tissus par de nombreux produits, en particulier par les cytokines et les médiateurs produits au cours de la réaction inflammatoire. Chaque enzyme joue un rôle différent et l'inhibition de COX-1 ou de COX-2 va provoquer des conséquences qui ne sont pas identiques . L'inhibition de COX-1 provoquera une diminution des prostaglandines participant à l'homéostasie ce qui peut entraîner des effets secondaires . L'inhibition de COX-
20 2 provoquera une diminution des prostaglandines produites en situation d'inflammation. Ainsi l'inhibition sélective de COX-2 permet d'obtenir un agent antiinflammatoire bien toléré.

Les composés de l'invention permettent d'obtenir cette inhibition sélective. En conséquence, les composés en question présentent un profil
25 pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés anti-inflammatoires et antalgiques tout en étant remarquablement bien tolérés notamment au niveau gastrique. Ils seront particulièrement indiqués pour le traitement des phénomènes inflammatoires et pour le traitement de la douleur.

On peut citer par exemple, leur utilisation dans le traitement de l'arthrite,
30 notamment l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite de la goutte,

l'ostéoarthrite, l'arthrite juvénile, les maladies auto immunes, le lupus érythémateux. Ils seront également indiqués pour le traitement de l'asthme bronchique, des dysménorrhées, des tendinites, des bursites, des inflammations dermatologiques telles que le psoriasis, l'eczéma, les brûlures, les dermatites. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des inflammations gastro

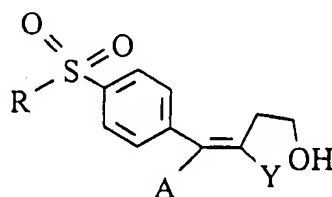
5 intestinales, la maladie de Crohn, les gastrites, les colites ulcéraives, la prévention du cancer, notamment l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives, particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

10 Leurs propriétés antalgiques permettent en outre leur utilisation dans tous les symptômes douloureux notamment dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires, des zones et des migraines, dans le traitement des affections rhumatismales, des douleurs d'origine cancéreuse, mais aussi à titre de traitements complémentaires dans les états infectieux et

15 fébriles.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

Ces dérivés diarylméthylènes sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



25 Formule (I)

dans laquelle :

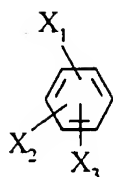
R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- 30 - un radical halogénoalkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

- un groupement -NH_2 ,

A représente :

- un cycle aromatique :



dans lequel X_1 , X_2 et X_3 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,

- un atome d'halogène,

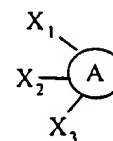
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

- un radical trifluorométhyle,

ou encore deux d'entre eux peuvent former ensemble un groupement méthylène dioxy,

A peut également représenter un hétérocycle thiophène ou pyridine



dans lequel X_1 , X_2 et X_3 ont la même signification que ci-dessus,

Y représente :

- un groupement $\text{-CO}_2\text{R}_1$ dans lequel R_1 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

- un groupement CH_2OH

ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Dans la description et les revendications, on entend par alkyle inférieur une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un radical alkyle inférieur est par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

Par radical halogénoalkyle inférieur, on entend un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone dont 1 à 7 atomes d'hydrogène ont été substitués par 1 à 7 atomes d'halogène. Un radical halogénoalkyle inférieur est par exemple un radical

trifluorométhyle, un radical trifluoro-2,2,2 éthyle, un radical pentafluoroéthyle, un radical difluoro-2,2 trifluoro 3,3,3 propyle, un radical heptafluoropropyle, un radical chlorométhyle ou bromométhyle.

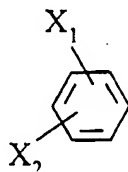
On entend par halogène un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor.

5 Avantageusement, les dérivés conformes à l'invention sont les dérivés de formule (I) précitée dans laquelle :

R représente :

- un radical méthyle,
- un groupement -NH_2 ,

10 A représente un cycle aromatique:



dans lequel X_1 et X_2 représentent indépendamment :

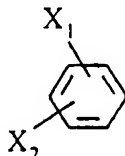
- l'atome d'hydrogène,
- 15 - un atome d'halogène,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

Y représente:

- un groupement $\text{-CO}_2\text{R}_1$ dans lequel R_1 est l'atome d'hydrogène ou un radical
- 20 alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un groupement CH_2OH .

Avantageusement, dans le cadre de la présente invention, on utilisera un composé de formule (I) dans laquelle l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

- 25 - R représente un radical méthyle ou un groupement -NH_2
- A représente un cycle aromatique :

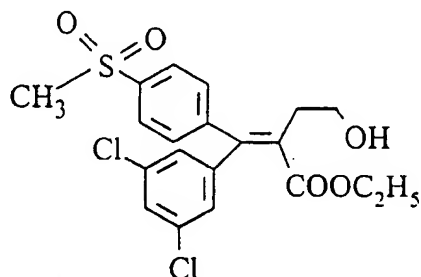


- 30 dans lequel X_1 représente un atome de chlore ou un atome de fluor et X_2 représente l'atome d'hydrogène ou un atome de chlore,

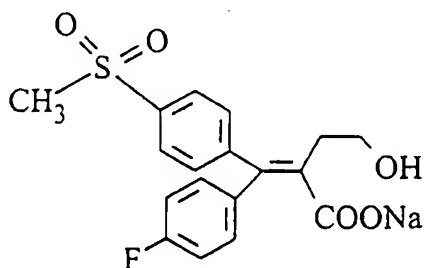
- Y représente un groupement $\text{-COOC}_2\text{H}_5$ ou un groupement COOH qui peut être salifié.

Les composés de l'invention particulièrement préférés sont ceux qui sont
5 choisis parmi les composés suivants :

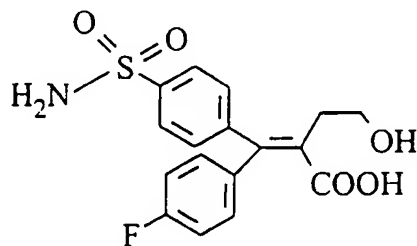
(Z)-3-(3,5-dichlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle



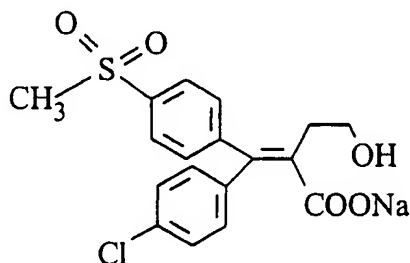
Sel de sodium de l'acide (E)-3-(4-fluorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque



Acide (E)-3-(4-fluorophényl)-3-(4-sulfamoylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque

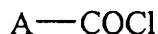


Sel de sodium de l'acide (Z)-3-(4-chlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque



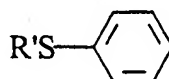
Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être synthétisés de la façon suivante :

Par une réaction de Friedel et Crafts du chlorure d'acide de formule (II)

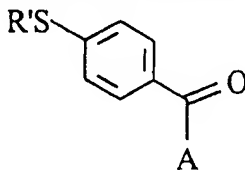


Formule (II)

dans laquelle A est défini comme ci-dessus, sur un alkyl ou halogéno alkylthiophénol de formule



dans laquelle R' représente un radical alkyle inférieur ou halogénoalkyle inférieur, on obtiendra les cétones de formule (III)

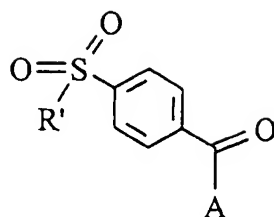


Formule (III)

dans laquelle A et R' sont définis comme ci-dessus,

Par traitement de ces cétones, par un agent oxydant comme par exemple l'acide métachloroperbenzoïque ou le perborate de sodium, on obtiendra les composés de formule (IV)

5

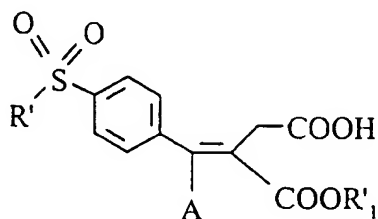


Formule (IV)

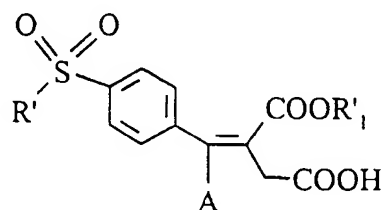
dans laquelle A et R' sont définis comme ci-dessus,

- 10 Par traitement de ces cétones de formule (IV) avec un ester de l'acide succinique de formule $R'_1\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}'_1$, dans laquelle R'_1 est un radical alkyle inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, selon la réaction de Stobbe dans le ter-butanol en présence, de ter-butylate de sodium ou de potassium ou d'un autre alcoolate de sodium ou de potassium ou encore dans le toluène en présence
- 15 d'hydruide de sodium, on obtiendra un mélange de deux stéréoisomères de formule (V) et (V') :

20



Formule (V)



Formule (V')

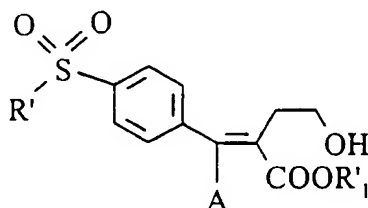
- 25 dans lesquelles A, R' et R'_1 sont définis comme ci-dessus.

Ces deux stéréoisomères peuvent être séparés par recristallisation fractionnée du mélange ou par recristallisation fractionnée d'un sel de l'acide, comme un sel de sodium, potassium ou d'amine en particulier d'une amine optiquement active comme la R-(+)-1-phényléthylamine ou la S-(-)-1-phényléthylamine.

30

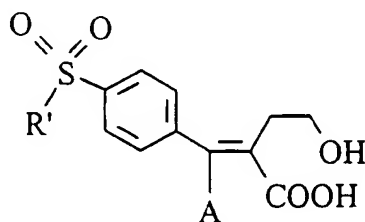
Le choix de l'agent de condensation basique et du solvant dans lequel se fait la réaction de Stobbe peut également orienter cette réaction préférentiellement vers l'isomère Z ou l'isomère E.

La réduction sélective de la fonction acide des produits de formule (V), ainsi séparés par exemple par action du borane ou d'un de ses complexes comme le complexe borane/sulfure de méthyle ou encore par action du borane préparé in situ par action d'un acide sur un borohydrure de sodium ou de potassium dans un solvant comme le tétrahydrofurane, le glyme, le diglyme ou le triglyme conduira aux alcools esters de formule (I) :



dans laquelle Y représente le groupement $\text{-COOR}'_1$ et A et R' sont définis comme ci-dessus.

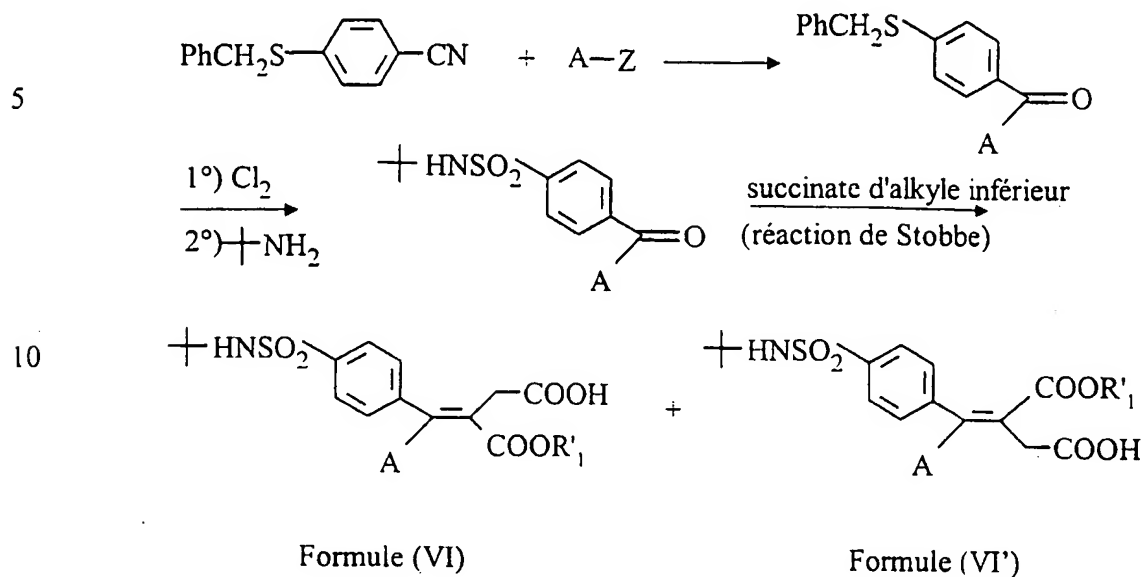
Par hydrolyse de la fonction ester par la soude dans l'éthanol au reflux par exemple, on obtiendra les dérivés de formule (I)



dans laquelle Y représente le groupement -COOH et A et R' sont définis comme ci-dessus.

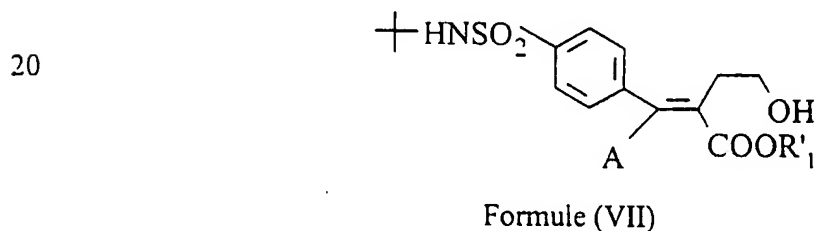
Les composés de formule (I) dans laquelle R représente un groupement -NH_2 peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant, dans lequel Ph représente un groupement phényl, R' est défini comme ci-dessus et Z représente

un radical MgBr lorsque A est un noyau dérivé de phényle ou thiophène et Li lorsque A est un noyau dérivé de pyridyle :



15

Les composés de formule (VI) seront séparés et réduits de la même manière que les composés de formule (V) pour conduire aux composés de formule (VII)

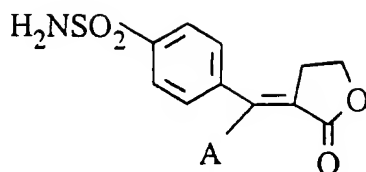


25

dans laquelle A et R'₁ sont définis comme ci-dessus,

les composés de formule (VII) seront traités par l'acide trifluoroacétique au reflux pour conduire aux dérivés lactones de formule (VIII)

30



Formule (VIII)

dans laquelle A est défini comme ci-dessus,

Les composés de formule (VIII) seront hydrolysés en milieu basique pour conduire aux composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement NH_2 et Y le groupement COOH .

Les composés de l'invention de formule (I) dans laquelle R représente un groupement NH_2 peuvent être également obtenus à partir des dérivés correspondants de formule (I) dans laquelle A et Y sont définis comme ci-dessus et R représente le groupement méthyle par l'une quelconque des méthodes de transformation des méthylsulfones en sulfonamides connues de la littérature comme par exemple, celle décrite dans Tetrahédon Letters, 1994, vol. 39, n° 35, 7201 et qui consiste à faire réagir les méthylsulfones avec une base et un trialkylborane dans un solvant organique comme le tétrahydrofurane au reflux suivi de l'action de l'acide hydroxylamine O-sulfonique.

Les composés de formule (I) dans laquelle Y représente un groupement $-\text{COOR}_1$ pourront être obtenus à partir des dérivés correspondants dans laquelle Y représente un groupement $-\text{COOH}$ par estérification selon les méthodes connues, par exemple par traitement avec un alcool en présence de gaz chlorhydrique au reflux.

Les composés de formule (I) dans laquelle Y représente un groupement $-\text{CH}_2\text{OH}$ pourront être obtenus à partir des composés correspondants de formule (I) dans laquelle Y représente un groupement $-\text{COOR}_1$, par réduction selon les méthodes connues de l'homme de l'art, comme par exemple l'action d'un borohydrure ou de l'hydrure double d'aluminium et de lithium dans le

tétrahydrofurane, une variante de réalisation consiste à hydrolyser la fonction ester de l'acide ester de formule (V) en milieu basique et de réduire le diacide obtenu par du borane ou un de ses complexes.

5 Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, sont des inhibiteurs de cyclooxygénase-2 et sont doués d'une très bonne activité anti-inflammatoire et analgésique associée à une excellente tolérance en particulier gastrique.

10 Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

15 Les sels d'addition de certains composés de formule (I) en particulier ceux qui possèdent une fonction acide peuvent s'obtenir par réaction de ces composés avec une base ou avec un amino acide suivant une méthode connue en soi. Parmi les bases utilisables, on peut citer la soude, la potasse, le carbonate de potassium ou de sodium, le bicarbonate de potassium ou de sodium, et parmi les amino acides, la lysine par exemple.

20 Ainsi, l'invention couvre également une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

25 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale, par voie transdermique, par voie oculaire, par voie nasale ou par voie auriculaire.

30 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les systèmes transdermiques, les

collyres, les aérosols et sprays et les gouttes auriculaires. Elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif, constitué par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) défini comme ci-dessus ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants. les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précitée ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les différentes inflammations et la douleur.

L'invention couvre également une composition pharmaceutique utile dans la prévention du cancer, en particulier l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

Selon une variante de réalisation, on prépare une composition formulée sous forme de gélules ou de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg. On pourra également utiliser des formulations sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels, des préparations en aérosols, des préparations transdermiques ou des emplâtres.

L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) telle que précédemment définie ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable. Selon une variante de réalisation de ce procédé de traitement, le composé de formule (I), soit seul, soit en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, est formulé en gélules ou en comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg pour l'administration par voie orale, ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg ou encore sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels ou de préparations en aérosols.

Ce procédé permet notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur.

En thérapeutique humaine et animale, les composés de formule (I) et leurs sels peuvent être administrés seuls ou en association avec un excipient physiologiquement acceptable sous forme quelconque, en particulier par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés ou par voie parentérale sous forme de soluté injectable. D'autres formes d'administration comme suppositoires, pommades, crèmes, gels ou des préparations en aérosols peuvent être envisagées.

Comme il ressortira clairement des essais de pharmacologie donnés en fin de description, les composés selon l'invention peuvent être administrés en thérapeutique humaine dans les indications précitées par voie orale sous forme de comprimés ou gélules dosés de 1 mg à 1000 mg ou par voie parentérale sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

En thérapeutique animale la dose journalière utilisable se situe entre 0,1 mg et 100 mg par kg.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

Exemple 1 : 4-chloro-4'-méthylthiobenzophénone

Formule (III) : A = 4-chlorophényl, R' = CH₃

5 A une solution de 105.8 g (0.852 mole) de thioanisole et 156.52 g (0.894 mole) de chlorure de 4-chlorobenzoyl dans 600 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 130.6 g (0.980 mole) de chlorure d'aluminium en maintenant la température entre 0°C et 5°C. Le mélange est ensuite agité 2 heures à température ambiante puis laissé reposer une nuit et chauffé au reflux pendant 6 heures. Après
10 refroidissement le mélange est versé sur une solution glacée d'acide chlorhydrique diluée. Après décantation, la phase aqueuse est lavée avec du dichlorométhane et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées sous vide pour donner 196.8 g de 4-chloro-4'-méthyl thiobenzophénone sous forme de cristaux de point de fusion 134°C.

15

Exemple 2 : 4-chloro-4'-méthanesulfonylbenzophénone

Formule (IV) : A = 4-chlorophényl, R' = CH₃

20 A une solution de 40 g (0.152 mole) de 4-chloro-4'-méthylthio benzophénone, préparé à l'exemple 1, dans 700 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 82.6 g (0.335 mole) d'acide 3-chloroperbenzoïque à 70 % en maintenant la température en dessous de 5°C. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 4 heures et les cristaux sont filtrés. Le filtrat est lavé avec une
25 solution de carbonate de sodium, puis séché sur sulfate de magnésium et évaporé sous vide pour donner 42.5 g de 4-chloro-4'-méthanesulfonylbenzophénone sous forme de cristaux de point de fusion 176°C.

30

Exemple 3 : Acide (Z)-3-éthoxycarbonyl-4-(4-chlorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3-buténoïque

Formule (V) : A = 4-chlorophényl, R' = CH₃, R'₁ = C₂H₅

5

Dans 2.5 litres de t-butanol sont successivement ajoutés 341.5 g (1.16 moles) de 4-chloro-4'-méthanesulfonylbenzophénone, préparé à l'exemple 2, 310 ml (1.85 moles) de succinate d'éthyle et 195.5 g (1.74 moles) de t-butylate de potassium. La température s'élève à 40-45°C, le mélange est agité pendant 7 heures à température ambiante après la fin de l'effet exothermique puis versé sur de l'eau glacée. Après acidification par l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 3, le mélange est extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. L'huile obtenue est dissoute dans l'éther éthylique puis laissée une nuit à température ambiante. Les cristaux formés sont essorés et séchés pour donner 102 g d'acide (Z) -3-éthoxy carbonyl-4-(4-chlorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3-buténoïque sous forme de cristaux de point de fusion 184-186°C après recristallisation dans l'isopropanol. L'évaporation du filtrat permet de récupérer 219 g d'un mélange composé de 82 % d'isomère (E) et de 18 % d'isomère (Z).

10

15

20

Exemple 4 : (Z)-3-(4-chlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle

Formule (I) : R = CH₃ ; A = 4-chlorophényl ; Y = CO₂Et

25

A une solution de 32.8 g (0.0775 mole) d'acide (Z)-3-éthoxycarbonyl-4-(4-chlorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3-buténoïque, préparé à l'exemple 3, dans 90 ml de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte 15.5 ml (0.155 mole) de complexe borane / sulfure de méthyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 8 heures et 23.5 ml de méthanol sont ajoutés goutte

30

à goutte. Le mélange est évaporé à sec sous vide et le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle. Après lavage avec une solution de carbonate de potassium, la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous vide pour donner 30.8 g de (Z)-3-(4-chlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle sous forme de cristaux de point de fusion 128°C après recristallisation dans l'isopropanol.

Exemple 5 : Acide (Z)-3-(4-chlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque, sel de sodium

Formule (I) : $R = CH_3$; $A = 4\text{-chlorophényl}$; $Y = CO_2H$

A une solution de 5 g (0.0122 mole) de (Z)-3-(4-chlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle, préparé à l'exemple 4, dans 10 ml d'éthanol sont ajoutés 11 ml (0.011 mole) de soude 1N. Le mélange est chauffé pendant 2 heures au reflux puis évaporé à sec sous vide. Les cristaux obtenus sont lavés à l'acétate d'éthyle et à l'éther éthylique puis séchés pour donner 4.5 g d'acide (Z)-3-(4-chlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque, sel de sodium sous forme de cristaux de point de fusion 257-259°C.

Exemple 6 : 4-fluoro-4'-méthylthiobenzophénone

Formule (III) : $A = 4\text{-fluorophényl}$, $R' = CH_3$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Cristaux de point de fusion 88°C.

Exemple 7 : 4-fluoro-4'-méthanesulfonylbenzophénone

Formule (IV) : A = 4-fluorophényl, R' = CH₃

5 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 2.
Cristaux de point de fusion 136°C.

**Exemple 8 : Acide (E)-3-éthoxycarbonyl-4-(4-fluorophényl)-4-(4-méthane
sulfonylphényl)-3-buténoïque**

10 Formule (V) : A = 4-fluorophényl, R' = CH₃, R'₁ = C₂H₅

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3.
Cristaux de point de fusion 155-156°C.

15 **Exemple 9 : (E)-3-(4-fluorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-
hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle**

Formule (I) : R = CH₃ ; A = 4-fluorophényl ; Y = CO₂Et

20 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 4.
Cristaux de point de fusion 100°C.

25 **Exemple 10 : Acide (E)-3-(4-fluorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-
(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque, sel de sodium**

Formule (I) : R = CH₃ ; A = 4-fluorophényl, Y = CO₂H

30 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 5.
Cristaux de point de fusion 268-269°C.

Exemple 11 : 3,5-dichloro-4'-méthylthiobenzophénone

Formule (III) : A = 3,5-dichlorophényl, R' = CH₃

5 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.
Cristaux de point de fusion 108°C.

Exemple 12 : 3,5-dichloro-4'-méthanesulfonylbenzophénone

10 Formule (IV) : A = 3,5-dichlorophényl, R' = CH₃

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 2.
Cristaux de point de fusion 200°C.

15 **Exemple 13 : Acide (Z)-3-éthoxycarbonyl-4-(3,5-dichlorophényl)-4-(4-méthanesulfonyl)-3-buténoïque**

Formule (V) : A = 3,5-dichlorophényl, R' = CH₃, R'₁ = C₂H₅

20 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3.
Cristaux de point de fusion 178°C.

Exemple 14 : (Z)-3-(3,5-dichlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle

25 Formule (I) : R = CH₃ ; A = 3,5-dichlorophényl ; Y = CO₂Et

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 4.
Cristaux de point de fusion 130°C.

30

**Exemple 15 : Acide (Z)-3-(3,5-dichlorophényl)-3-(4-méthanesulfonyl
phényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque, sel de sodium**

Formule (I) : R = CH₃ ; A = 3,5-dichlorophényl ; Y = CO₂H

5

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 5.

Cristaux de point de fusion 207-209°C.

Exemple 16 : 4-benzylthiobenzonitrile

10

Un mélange de 37.2 g de benzylmercaptan, 36.3 g de 4-fluoro
benzonitrile et 42 g de carbonate de potassium dans 700 ml de 2-butanone est
porté au reflux pendant 7 heures. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est
repris à l'eau et à l'éther de pétrole. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'eau
et à l'éther de pétrole pour donner 46 g de 4-benzylthiobenzonitrile sous forme de
cristaux de point de fusion 85°C.

15

Exemple 17 : 4-benzylthio-4'-fluorobenzophénone

20

A une suspension de 9.6 g de magnésium en copeaux dans 20 ml d'éther
éthylique anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 44 ml de 4-bromo-1-
fluorobenzène dans 300 ml d'éther éthylique anhydre. Après la fin de l'addition, le
mélange est agité quelques minutes à température ambiante et une solution de 46 g
de 4-benzylthiobenzonitrile, préparé à l'exemple 16, dans 400 ml de
tétrahydrofurane anhydre est ajoutée goutte à goutte. L'éther éthylique est distillé
et le mélange est porté au reflux pendant 3 heures puis refroidi par de la glace.
Une solution d'acide chlorhydrique 6N (400 ml) est ajoutée goutte à goutte et le
mélange est porté au reflux pendant 6 heures. Après addition d'eau et de
dichlorométhane, la phase organique est décantée et séchée sur sulfate de

25

30

magnésium, puis évaporée sous vide. Le résidu cristallise dans l'éther isopropylique pour donner 48 g de 4-benzylthio-4'-fluorobenzophénone sous forme de cristaux de point de fusion 96°C.

5 **Exemple 18 : 4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoyl -4'-fluorobenzophénone**

Dans une solution de 43 g de 4-benzylthio-4'-fluorobenzophénone préparé à l'exemple 17, dans 300 ml d'acide acétique refroidi à 0°C, est mis à barbotter du chlore jusqu'à saturation (36 g). Le mélange est ensuite agité 2 heures
10 à température ambiante puis versé sur de l'eau glacée et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide pour donner 47 g d'une huile qui est mise en solution dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à une solution de 50 ml de t-butylamine dans 300 ml de 1,2-dichloro
15 éthane. Le mélange est chauffé une heure à 80°C, refroidi et lavé à l'eau puis à l'acide chlorhydrique dilué. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu cristallise dans l'éther éthylique pour donner 25 g de 4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoyl -4'-fluorobenzophénone sous
20 forme de cristaux de point de fusion 160°C.

**Exemple 19 : Acide (E)-3-éthoxycarbonyl-4-(4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoyl
phényl)-4-(4-fluorophényl)-3-buténoïque**

25 Formule (VI) : A = 4-fluorophényl, R'₁ = C₂H₅

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3 en utilisant 2 équivalents de t-butylate de potassium.

Poudre amorphe utilisée telle quelle pour la suite.

Exemple 20 : (E)-3-(4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoylphényl)-3-(4-fluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle

5

Formule (VII) : A = 4-fluorophényl, R'₁ = C₂H₅

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 4.

Huile utilisée telle quelle pour la suite.

10

Exemple 21 : (E)-3-[1-(4-sulfamoylphényl)-1-(4-fluorophényl)méthylène]-dihydro-furan-2-one

15

Formule (VIII) : A = 4-fluorophényl

20

Une solution de 10 g de (E)-3-(4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoyl phényl)-3-(4-fluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle préparé à l'exemple 20 dans 50 ml d'acide trifluoroacétique est chauffée au reflux pendant 16 heures. Le solvant est évaporé à sec sous vide et le résidu est repris avec un mélange acétone/éther éthylique. Les cristaux formés sont essorés et séchés pour donner 5.1 g de (E)-3-[1-(4-sulfamoylphényl)-1-(4-fluorophényl)méthylène]-dihydro-furan-2-one sous forme de cristaux de point de fusion 202°C.

25

Exemple 22 : Acide (E)-3-(4-sulfamoylphényl)-3-(4-fluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque

30

Formule (I) : R = NH₂, A = 4-fluorophényl, Y = CO₂H

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 5 à partir de la (E)-3-[1-(4-sulfamoylphényl)-1-(4-fluorophényl)méthylène]-dihydro-furan-2-one préparé à l'exemple 21. Le sel de sodium obtenu est traité par une solution d'acide chlorhydrique dilué et extrait au dichlorométhane, le solvant est évaporé sous vide pour donner l'acide (E)-3-(4-sulfamoylphényl)-3-(4-fluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque sous forme de cristaux de point de fusion 160-162°C.

Exemple 23 : 3,4-dichloro-4'-méthylthiobenzophénone

Formule (III) : A = 3,4-dichlorophényl, R' = CH₃

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Cristaux de point de fusion 108°C.

Exemple 24 : 3,4-dichloro-4'-méthanesulfonylbenzophénone

Formule (IV) : A = 3,4-dichlorophényl, R' = CH₃

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 2.

Cristaux de point de fusion 148°C.

Exemple 25 : Acide (Z)-3-éthoxycarbonyl-4-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3-buténoïque

Formule (V) : A = 3,4-dichlorophényl, R' = CH₃, R'₁ = C₂H₅

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3.

Huile utilisée telle quelle pour la suite.

Exemple 26 : (Z)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle

5 Formule (I) : $R = CH_3$, $A = 3,4\text{-dichlorophényl}$, $Y = CO_2Et$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 4.

Huile utilisée telle quelle pour la suite.

10 **Exemple 27 : Acide (Z)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque, sel de sodium**

Formule (I) : $R = CH_3$, $A = 3,4\text{-dichlorophényl}$, $Y = CO_2H$

15 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 5.

Cristaux de point de fusion 264-266°C.

Exemple 28 : Acide (Z)-2-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène] succinique

20

Formule (V) : $A = 4\text{-chlorophényl}$, $R' = CH_3$, $R'_1 = H$

A une suspension de 50 g (0.118 mole) d'acide (Z)-3-éthoxycarbonyl-4-(4-chlorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3-buténoïque, préparé à l'exemple 3, dans 1000 ml d'éthanol est ajoutée une solution de 10.4 g (0.26 mole) de soude dans 25 ml d'eau. Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures, le précipité est filtré et lavé à l'éthanol. Le solide est ensuite repris dans 500 ml d'une solution de soude 1N et l'insoluble est filtré. La phase aqueuse est lavée au dichlorométhane puis acidifiée par l'acide chlorhydrique jusqu'à $pH = 1$. Après

30

une heure d'agitation, le précipité obtenu est essoré, puis lavé à l'eau et séché pour donner 38,4 g d'acide (Z)-2-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène] succinique sous forme de cristaux de point de fusion 199-200°C.

5 **Exemple 29 : (Z)-2-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène]-1,4-butanediol**

Formule (I) : R = CH₃, A = 4-chlorophényl, Y = CH₂OH

10 A une solution de 7.85 g (0.0199 mole) d'acide (Z)-2-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène] succinique, préparé à l'exemple 28, dans 40 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés goutte à goutte 5.65 ml (0.0596 mole) de complexe borane/diméthylsulfure. Le mélange est ensuite agité 3 heures à température ambiante puis 1 heure à 50°C. Après retour à température
15 ambiante, 5 ml d'éthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est ensuite concentré au demi et repris à l'eau. Les cristaux obtenus sont essorés et lavés au pentane puis séchés pour donner 6.92 g de (Z)-2-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène]-1,4-butanediol sous forme de cristaux de point de fusion 159-160°C.

20

Exemple 30 : 3-chloro-4-méthoxy-4'-méthylthiobenzophénone

Formule (III) : A = 3-chloro-4-méthoxyphényl, R' = CH₃

25

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir du chlorure de l'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque.

Cristaux de point de fusion 100°C.

30

Exemple 31 : 3-chloro-4-méthoxy-4'-méthanesulfonylbenzophénone

Formule (IV) : A = 3-chloro-4-méthoxyphényl, R' = CH₃

5 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 2.
Cristaux de point de fusion 164°C.

Exemple 32 : Acide (Z)-3-éthoxycarbonyl-4-(3-chloro-4-méthoxyphényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3-buténoïque

10 Formule (V) : A = 3-chloro-4-méthoxyphényl, R' = CH₃,
R'₁ = C₂H₅

15 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3.
Cristaux de point de fusion 179°C.

Exemple 33 : (Z)-3-(3-chloro-4-méthoxyphényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle

20 Formule (I) : R = CH₃, A = 3-chloro-4-méthoxyphényl,
Y = CO₂Et

25 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 4.
Cristaux de point de fusion 102°C.

Exemple 34 : 4-benzylthio-3'-méthylbenzophénone

30 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 17 à partir du 3-bromotoluène.
Cristaux de point de fusion 95°C.

Exemple 35 : 4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoyl-3'-méthylbenzophénone

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 18 à partir de la 4-benzylthio-3'-méthylbenzophénone préparée à l'exemple 34.

5 Cristaux de point de fusion 144°C.

Exemple 36 : Acide 3-éthoxycarbonyl-4-(4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoylphényl)-4-(3-méthylphényl)-3-buténoïque

10 Formule (VI) : A = 3-méthylphényl, R'1 = C₂H₅

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 19.

Mélange des isomères (E) et (Z) sous forme d'huile utilisée telle quelle pour la suite.

15

Exemple 37 : 3-(4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoylphényl)-3-(3-méthylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle

Formule (VII) : A = 3-méthylphényl, R'₁ = C₂H₅

20

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 20.

Mélange des isomères (E) et (Z) sous forme d'huile utilisée telle quelle pour la suite.

25 **Exemple 38 : (Z)-3-[1-(4-sulfamoylphényl)-1-(3-méthylphényl)méthylène]dihydro-furan-2-one**

Formule (VIII) : A = 3-méthylphényl

30

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 21.

Le mélange d'isomère (Z) et (E) est chromatographié sur silice dans l'éluant dichlorométhane/acétone (10/1) pour donner l'isomère (Z) sous forme de cristaux de point de fusion 161°C.

5 **Exemple 39 : Acide (Z)-3-(4-sulfamoylphényl)-3-(3-méthylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque**

Formule (I) : $R = NH_2$, $A = 3\text{-méthylphényl}$, $Y = CO_2H$

10 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 22.
Cristaux de point de fusion : 117-118°C.

Exemple 40 : 4-benzylthio-4'-méthylbenzophénone

15 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 17 à partir du 4-bromotoluène.
Cristaux de point de fusion 110°C.

Exemple 41 : 4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoyl-4'-méthylbenzophénone

20 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 18 à partir de la 4-benzylthio-4'-méthylbenzophénone préparée à l'exemple 40.
Cristaux de point de fusion 120°C.

25 **Exemple 42 : Acide 3-éthoxycarbonyl-4-(4-(1,1-diméthyléthyl) sulfamoyl phényl)-4-(4-méthylphényl)-3-buténoïque**

Formule (VI) : $A = 4\text{-méthylphényl}$, $R'_1 = C_2H_5$

30 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 19.

Mélange des isomères (E) et (Z) sous forme d'huile utilisée telle quelle pour la suite.

Exemple 43 : 3-(4-(1,1-diméthyléthyl)sulfamoylphényl)-3-(4-méthylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoate d'éthyle

Formule (VII) : A = 4-méthylphényl, R'₁ = C₂H₅

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 20.

Mélange des isomères (E) et (Z) sous forme d'huile utilisée telle quelle pour la suite.

Exemple 44 : (Z)-3-[1-(4-sulfamoylphényl)-1-(4-méthylphényl)méthylène]-dihydro-furan-2-one

Formule (VIII) : A = 4-méthylphényl

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 21.

Le mélange d'isomère (Z) et (E) est chromatographié sur silice dans l'éluant dichlorométhane/acétone (10/1) pour donner l'isomère (Z) sous forme de cristaux de point de fusion 159°C.

Exemple 45 : Acide (Z)-3-(4-sulfamoylphényl)-3-(4-méthylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque

Formule (I) : R = NH₂, A = 4-méthylphényl, Y = CO₂H

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 22.

Obtenu sous forme amorphe.

PHARMACOLOGIE

5 L'activité anti-inflammatoire des composés des exemples a été évaluée selon la méthode de l'oedème à la carragénine et l'activité antalgique selon la méthode de l'arthrite au kaolin.

Méthodes

10 **Activité anti-inflammatoire :**

L'activité anti-inflammatoire est évaluée chez le rat par le test de l'oedème à la carragénine. Le produit est administré par voie orale à raison de 2,5 ml/100 g (n = 6 animaux par dose) 2 h 30 après une surcharge hydrique par voie orale (2,5 ml /100 g), une heure après l'administration du produit, l'oedème est induit
15 par injection sous-cutanée plantaire d'une solution aqueuse de carragénine à 2 %. Le pourcentage d'inhibition du volume de l'oedème est calculé à 3 heures par mesure du volume de la patte à l'aide d'un pléthysmographe à mercure.

20 **Activité analgésique :**

L'activité analgésique est évaluée chez le rat par le test de l'arthrite au kaolin. Trente minutes après administration intra articulaire d'une suspension aqueuse de kaolin à 10 %, le produit est administré par voie orale à raison de 1 ml/100 g (n = 10 animaux par dose). Le pourcentage d'inhibition de la réponse
25 douloureuse de l'animal (cotation de la démarche) est calculé 5 h 30 après administration du produit.

Exemple	Dose (mg/kg)	Activité anti-inflammatoire % d'inhibition	Activité analgésique % d'inhibition
14	30	28.9 ± 4.5	45.8 ± 10.9
27	100	32.4 ± 8.2	63.6 ± 13.2

Inhibition des activités enzymatiques COX1 et COX2

La molécule étudiée est préincubée pendant 10 minutes à 25°C avec 2U de COX1 (enzyme purifiée de vésicules séminales de bélier) ou 1U de COX2 (enzyme purifiée de placenta de mouton). L'acide arachidonique (6 μ M pour la COX1, 4 μ M pour la COX2) est ajouté dans le milieu réactionnel et une incubation de 5 minutes à 25°C est réalisée. Au terme de l'incubation, la réaction enzymatique est arrêtée par un ajout de HCl 1N et la PGE2 produite est dosée par EIA.

Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage d'inhibition des activités enzymatiques COX1 et COX2, et correspondent à des moyennes \pm écarts-types à la moyenne de 4 déterminations.

Exemple	% d'inhibition de l'activité COX 2		% d'inhibition de l'activité COX 1	
	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁷ M
14	80 ± 2	16 ± 9	0 ± 0	0 ± 0

TOXICOLOGIE

Les premières études de toxicologie réalisées montrent que les produits des
exemples n'induisent aucun effet délétère après absorption orale chez le rat de
5 doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg.

10

15

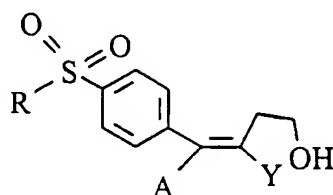
20

25

30

REVENDICATIONS

1. Dérivés de 1,2-diarylméthylènes caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I):



Formule (I)

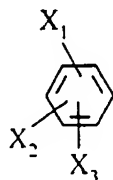
dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogénoalkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement $-NH_2$,

A représente :

- un cycle aromatique :

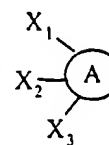


dans lequel X_1 , X_2 et X_3 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical trifluorométhyle,

ou encore deux d'entre eux peuvent former ensemble un groupement méthylène dioxy,

A peut également représenter un hétérocycle thiophène ou pyridine



dans lequel X_1 , X_2 et X_3 ont la même signification que ci-dessus,

Y représente :

- un groupement $-\text{CO}_2\text{R}_1$ dans lequel R_1 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

5 - un groupement CH_2OH

ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

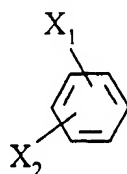
2. Dérivés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

R représente :

10 - un radical méthyle,

- un groupement $-\text{NH}_2$,

A représente un cycle aromatique:



15

dans lequel X_1 et X_2 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,

- un atome d'halogène,

- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

20 - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

Y représente:

- un groupement $-\text{CO}_2\text{R}_1$ dans lequel R_1 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

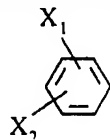
- un groupement CH_2OH

25 ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

3. Dérivés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que R représente un radical méthyle ou un groupement $-\text{NH}_2$.

30

4. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que
A représente un noyau aromatique



dans lequel X₁ représente un atome

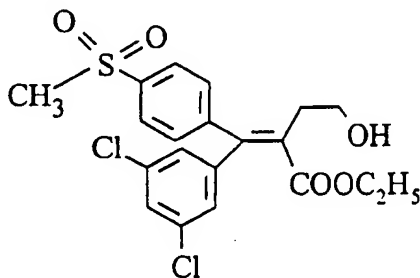
5 de chlore ou de fluor et X₂ représente l'atome d'hydrogène ou un atome de chlore.

5. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que
Y représente un groupement -COOC₂H₅ ou un groupement -COOH qui peut être
salifié.

6. Dérivés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils sont choisis
10 parmi les composés suivants :

(Z)-3-(3,5-dichlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-
propénoate d'éthyle

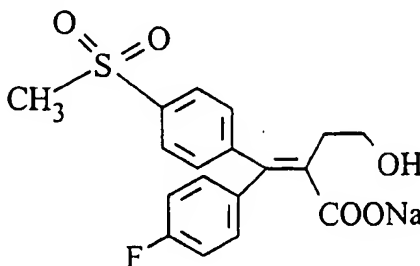
15



20

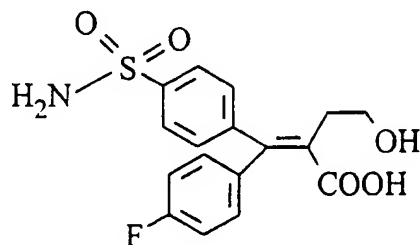
Sel de sodium de l'acide (E)-3-(4-fluorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-
(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque

25



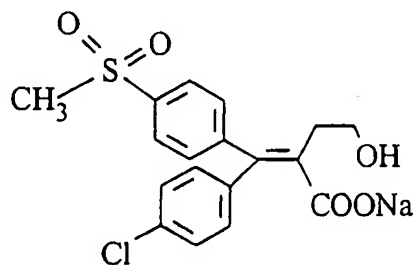
30

Acide (E)-3-(4-fluorophényl)-3-(4-sulfamoylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque



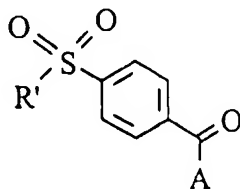
5

Sel de sodium de l'acide (Z)-3-(4-chlorophényl)-3-(4-méthanesulfonylphényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-2-propénoïque



15

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'une cétone de formule :



20

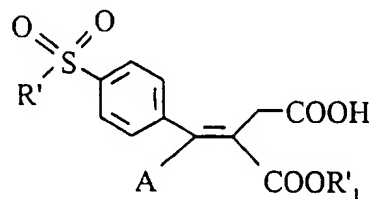
25

dans laquelle R' représente un radical alkyle inférieur ou halogénoalkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone et A est tel que défini à la revendication 1, avec un ester de l'acide succinique de formule $R'_1\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}'_1$ dans laquelle R'₁ représente un alkyle inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, selon la réaction de Stobbe en présence de ter-butylate ou autre alcoolate de sodium ou

30

de potassium ou encore en présence d'hydrure de sodium dans un solvant comme le ter-butanol ou le toluène pour conduire à un mélange d'acides méthylène succiniques suivie par la séparation de ces acides par recristallisation ou par recristallisation d'un sel pour conduire au dérivé de formule :

5



10

dans laquelle A, R'₁ et R' sont définis comme ci-dessus ; la réduction sélective de ces composés par exemple par action du borane ou du complexe borane/sulfure de méthyle conduira aux composés de formule (I) dans laquelle Y représente le groupement COOR₁ dans lequel R₁ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone et R un radical alkyle inférieur ou halogénoalkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone; les composés de formule (I) dans laquelle Y représente le groupement COOH (R₁ est l'hydrogène) pourront être obtenus à partir des composés précités par une hydrolyse ; les composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement -NH₂ pouvant être préparés à partir des composés de formule (I) dans laquelle R représente le radical méthyle par action d'une base et de trialkyl borane dans un solvant organique comme le tétrahydrofurane au reflux suivi de l'action de l'acide hydroxylamine O-sulfonique ; les composés de formule (I) dans laquelle Y représente le groupement CH₂OH pourront être préparés à partir des composés de formule (I) dans laquelle Y représente un groupement -COOR₁ par réduction à l'aide d'un borohydrure ou de l'hydrure double d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofurane par exemple.

8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un de ses sels d'addition

30

pharmaceutiquement acceptable incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique,

caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace

5 d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

10. Composition pharmaceutique utile dans la prévention du cancer, en particulier l'adénocarcinome, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement

10 la maladie d'Alzheimer, la prévention du stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

15 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, 9 ou 10 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg.

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C317/46 C07C311/29 C07C317/22 A61K31/19 A61K31/215

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 13483 A (MERCK FROSST CANADA) 9 May 1996 see page 4 - page 5 -----	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 1998

Date of mailing of the international search report

15/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No.

PCT/FR 97/01767

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613483 A	09-05-96	AU 3695095 A	23-05-96
		CA 2200462 A	09-05-96
		EP 0788476 A	13-08-97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 97/01767

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C317/46 C07C311/29 C07C317/22 A61K31/19 A61K31/215

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 13483 A (MERCK FROSST CANADA) 9 mai 1996 voir page 4 - page 5 -----	1-10

☐

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 janvier 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/01/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem	Internationale No
-----	-------------------

PCT/FR 97/01767

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9613483 A	09-05-96	AU 3695095 A	23-05-96
		CA 2200462 A	09-05-96
		EP 0788476 A	13-08-97

THIS PAGE BLANK (USPTO)